



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CALQUENCE® (Acalabrutinib)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 6 blísteres AL/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-24-052-L01
Fecha de Inscripción:	29 de noviembre de 2024
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Aclarabutinib (eq.a 129,0 mg maleato de aclarabutinib)	100,0 mg
Manitol	132,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Linfoma de células del manto no tratado previamente

CALQUENCE en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratado previamente que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Linfoma de células del manto tratado previamente

CALQUENCE está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de las células del manto (LCM), que hayan recibido al menos una terapia anterior.

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico pequeño

Calquence está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLP).

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones: Ver Advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Infecciones serias y oportunistas

Ha habido infecciones serias y mortales, incluidas las infecciones oportunistas, en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con CALQUENCE.

Hubo infecciones (bacterianas, virales o micóticas) serias o grado 3 o mayor en 32% de los 1764 pacientes expuestos a CALQUENCE en los estudios clínicos, principalmente debido a infecciones de vías respiratorias (19% de todos los pacientes, incluida la neumonía en 9%). [ver Reacciones adversas]. Estas infecciones ocurrieron predominantemente en ausencia de neutropenia grado 3 o 4, y se reportó infección neutropénica en 2.7% de todos los pacientes. Entre las infecciones oportunistas en receptores de CALQUENCE se incluyen, entre otras, reactivación del virus de hepatitis B, neumonía micótica, neumonía por *pneumocystis jiroveci*, reactivación del virus de Epstein-Barr virus, citomegalovirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Considerar profilaxis en pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas. Monitorear a los pacientes para buscar signos y síntomas de infección y darles tratamiento pronto.

Hemorragia

Ha habido eventos hemorrágicos serios y mortales en pacientes tratados con CALQUENCE. Ocurrió hemorragia mayor (sangrado serio o grado 3 o mayor o cualquier sangrado en el sistema nervioso central) en 4.4% de los pacientes, y hemorragia mortal en 0.2% de 1764 pacientes expuestos a CALQUENCE en los estudios clínicos. Hubo eventos de sangrado de cualquier grado, excluyendo moretones y petequias, en 40% de los pacientes. [ver Reacciones adversas]

El uso de agentes antitrombóticos en forma concomitante con CALQUENCE puede incrementar el riesgo de hemorragia. En los estudios clínicos, ocurrió hemorragia mayor en 7% de los pacientes que tomaron CALQUENCE sin agentes antitrombóticos y en 4% de los que tomaron CALQUENCE con agentes antitrombóticos. Considerar los riesgos y beneficios de los agentes antitrombóticos cuando se coadministran con CALQUENCE. Monitorear a los pacientes para ver signos de sangrado.

Considerar el beneficio-riesgo de suspender CALQUENCE por 3-7 días antes y después de la cirugía, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de sangrado.

Citopenias

CALQUENCE puede causar citopenias de grado 3 o 4. Las citopenias de grado 3 o 4 incluyeron disminución del recuento absoluto de neutrófilos (26 %), disminución de plaquetas (10 %), disminución de hemoglobina (10 %) y disminución del recuento absoluto de linfocitos (10 %) en pacientes tratados con CALQUENCE solo o en combinación con obinutuzumab; se desarrolló neutropenia de grado 4 en el 14 % [ver Reacciones adversas].

Controle periódicamente los hemogramas completos durante el tratamiento. Interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o suspender el tratamiento según sea necesario [ver Posología y administración].

SEGUNDAS NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMARIAS

Se produjeron segundas neoplasias malignas primarias, incluidos cánceres de piel y otros tumores sólidos, en el 18 % de los 1764 pacientes expuestos a CALQUENCE en ensayos clínicos. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma, reportado en el 10% de los pacientes,

seguido por otros tumores sólidos en el 9% (incluyendo melanoma, cáncer de pulmón, cánceres gastrointestinales y cánceres genitourinarios) y neoplasias malignas hematológicas (1%). Vigilar a los pacientes para detectar el desarrollo de segundos cánceres y recomendarles protección contra la exposición al sol.

Arritmias cardíacas

Se han producido arritmias cardíacas mortales y graves en pacientes tratados con CALQUENCE. Se informó fibrilación o aleteo auricular de grado 3 o 4 en el 2,6 % de 1764 pacientes tratados con CALQUENCE, y todos los grados de fibrilación o aleteo auricular se informaron en el 7 % de todos los pacientes. Se informaron eventos de arritmia ventricular de grado 3 o superior en el 0,6% de los pacientes, incluidos casos fatales en el 0,3% de todos los pacientes. El riesgo de arritmias puede aumentar en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, arritmias previas e infección aguda. Vigile los síntomas de arritmia (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, disnea) y trátelos según corresponda.

Hepatotoxicidad, incluida la lesión hepática inducida por fármacos

Se han producido casos de hepatotoxicidad, incluidos casos graves, potencialmente mortales y fatales de lesión hepática inducida por fármacos (DILI por sus siglas en inglés), en pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, incluido CALQUENCE.

Evaluar la bilirrubina y las transaminasas al inicio y durante el tratamiento con CALQUENCE. En el caso de pacientes que presenten pruebas hepáticas anormales después de tomar CALQUENCE, se debe controlar con mayor frecuencia si se presentan anomalías en las pruebas hepáticas y signos y síntomas clínicos de toxicidad hepática. Si se sospecha DILI, suspenda CALQUENCE. Tras la confirmación de DILI, suspenda CALQUENCE

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se discuten en mayor detalle en las otras secciones de la etiqueta:

Infecciones serias y oportunistas [ver advertencias y precauciones]

Hemorragia [ver advertencias y precauciones]

Citopenias [ver advertencias y precauciones]

Segunda neoplasia primaria [ver advertencias y precauciones]

Arritmias cardíacas [ver advertencias y precauciones]

Hepatotoxicidad, incluida DILI [ver Advertencias y precauciones]

Experiencia en estudios clínicos

Puesto que los estudios clínicos se conducen en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de Advertencias y precauciones reflejan la exposición a CALQUENCE 100 mg aproximadamente cada 12 horas en 1764 pacientes con neoplasias hematológicas. El tratamiento incluye CALQUENCE monoterapia en 1256 pacientes en 9 estudios, y combinaciones CALQUENCE en 508 pacientes en 3 estudios. Entre estos receptores de CALQUENCE, 88% estuvieron expuestos por al menos 6 meses y 80% estuvieron expuestos por al menos un año. En esta población de seguridad combinada, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 30\%$ de los 1764 pacientes, excluidas las anomalías de laboratorio, fueron diarrea (37 %), infección de las vías respiratorias superiores (36 %), dolor de cabeza (35 %), dolor musculoesquelético (33 %), infección de las vías respiratorias inferiores (32 %) y fatiga (32 %). Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más comunes ($\geq 10\%$) fueron disminución del recuento absoluto de neutrófilos (31 %), disminución del recuento absoluto de linfocitos (23 %), disminución de plaquetas (11 %) y disminución de hemoglobina (10 %).

Linfoma de células del manto no tratado previamente

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a CALQUENCE (100 mg aproximadamente cada 12 horas, con o sin BR) en pacientes con LCM .

ECHO

La seguridad de CALQUENCE en combinación con bendamustina y rituximab (CALQUENCE más BR) se evaluó en 297 pacientes con LCM no tratado previamente en ECHO . El ensayo incluyó pacientes con LCM no tratado previamente, ≥ 65 años de edad sin intención de trasplante, bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN, AST o ALT $\leq 2,5 \times$ LSN y aclaramiento de creatinina estimado de > 50 mL/min. Los pacientes recibieron 6 ciclos (como ciclos de 28 días) de CALQUENCE 100 mg por vía oral dos veces al día (n = 297) o placebo (n = 297) en combinación con bendamustina y rituximab. Luego, los pacientes recibieron CALQUENCE 100 mg por vía oral dos veces al día o placebo de forma continua hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, con 12 dosis adicionales de rituximab cada dos ciclos hasta el ciclo 30.

La duración media del tratamiento con CALQUENCE fue de 28,6 meses. Un total de 171 (57,6%) pacientes fueron tratados con CALQUENCE durante > 24 meses y 122 (41,1%) pacientes fueron tratados durante > 36 meses.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 69% de los pacientes que recibieron CALQUENCE más BR. Las reacciones adversas graves notificadas en ≥ 2 % de los pacientes fueron neumonía (23 %; incluye neumonía por COVID-19), COVID-19 (20 %; incluye neumonía por COVID-19), pirexia (6 %), segunda neoplasia maligna primaria (7 %), erupción cutánea (3,4 %), neutropenia febril (3,4 %), fibrilación auricular (3 %), sepsis (2,7 %) y anemia (2,4 %). Se informaron reacciones adversas fatales que ocurrieron dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento del estudio en el 12 % de los que recibieron CALQUENCE más BR, incluidas COVID-19 (6 %; incluye neumonía por COVID-19), neumonía (1 %), sepsis (0,3 %), segunda neoplasia maligna primaria (0,7 %) y neumonitis (0,3 %).

Las reacciones adversas llevaron a la interrupción permanente de CALQUENCE en el 43%, interrupciones de la dosis en el 74% y reducciones de la dosis en el 10% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a una modificación de la dosis en $> 10\%$ incluyeron infecciones, citopenias, erupciones cutáneas y toxicidad gastrointestinal. Las reacciones adversas que resultaron en la interrupción permanente de CALQUENCE en $\geq 4\%$ de los pacientes incluyeron COVID-19 (incluye neumonía por COVID-19) y neutropenia.

En la Tabla 4 y la Tabla 5 se resumen determinadas reacciones adversas y anomalías de laboratorio observadas en pacientes tratados en ECHO.

Tabla 4: Reacciones adversas* (≥ 15 %) en pacientes con LCM no tratado previamente que recibieron CALQUENCE más BR en ECHO

Sistema corporal Reacciones adversas *	CALQUENCE más BR N = 297		Placebo más N = 297	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ^a	47	12	31	3
Infecciones				
COVID-19 ^b	38	13	27	11
Infección del tracto respiratorio superior ^c	30	0.7	29	1
Neumonía ^d	31	17	25	14
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	37	3	28	2.4
Vómitos	26	0.7	14	1
Estreñimiento	25	1	25	0.3

Sistema corporal Reacciones adversas *	CALQUENCE más BR N = 297		Placebo más N = 297	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos generales				
Fatiga	37	3.7	32	4.4
Pirexia	29	2.4	24	1.3
Edema	20	1.3	19	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	31	1.7	14	0.7
Mareos	18	1	17	0.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	27	0	20	0.3
Disnea†	17	1	11	2.7
Neoplasia				
Neoplasias malignas primarias secundarias ^e	19	7	15	7
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	18	0.7	16	1
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^f	20	1.7	11	3
*Excluye términos de laboratorio. ^a Incluye erupción, dermatitis y otros términos relacionados. ^b Incluye las siguientes reacciones adversas fatales: n=24 para COVID-19. ^c Incluye infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, faringitis y términos relacionados. ^d Incluye neumonía, términos que contienen neumonía e infecciones relacionadas. La neumonía por COVID-19 se representa tanto en neumonía como en COVID-19. ^e Incluye términos relacionados con neoplasias malignas, incluidas las neoplasias cutáneas. ^f Incluye todos los términos que contienen hematoma o hemorragia y términos relacionados indicativos de sangrado.				

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en < 15% de los pacientes que recibieron CALQUENCE más BR incluyeron hematomas, dolor abdominal, fibrilación o aleteo auricular y síndrome de lisis tumoral.

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio seleccionadas ($\geq 15\%$) en pacientes con LCM no tratado previamente en ECHO

Anomalía de laboratorio	CALQUENCE más BR ^a		Placebo más BR ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anormalidades hematológicas				
Disminución de linfocitos	98	87	97	89
Disminución de hemoglobina	80	11	65	11
Disminución de neutrófilos	76	56	77	51
Disminución de plaquetas	69	18	60	16
Anormalidades químicas				
Aumento de AST	53	5	50	3.4
Aumento del ácido úrico	45	45	40	40
Aumento de ALT	44	7	41	2.4
Aumento del potasio	40	2	38	2.7
Aumento de la creatinina	37	3	28	2.4
El fosfato disminuyó	36	4.4	30	4.7
Disminución de potasio	29	7	23	6
Aumento de la bilirrubina	19	2	12	2

^aEl denominador utilizado para calcular la tasa varió de 65 a 262 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor postratamiento.

Las anomalías de laboratorio de grado 4 en $> 15\%$ de los pacientes tratados con CALQUENCE más BR incluyen disminución del recuento absoluto de linfocitos (26%), disminución del recuento absoluto de neutrófilos (36%) y aumento del ácido úrico (17%).

Linfoma de células del manto tratado previamente ACE-LY-004

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan exposición a CALQUENCE (100 mg aproximadamente cada 12 horas) en 124 pacientes con LCM tratado anteriormente, en el estudio LY-004 [ver Estudios clínicos]. La mediana de duración de tratamiento con CALQUENCE fue de 16.6 (rango: 0.1 a 26.6) meses. En total, 91 (73.4%) pacientes fueron tratados con CALQUENCE por ≥ 6 meses y 74 (59.7%) pacientes fueron tratados por ≥ 1 año.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), de cualquier grado, fueron anemia, trombocitopenia, cefalea, neutropenia, diarrea, fatiga, mialgia y moretones. El grado 1 de gravedad para los eventos no hematológicos más comunes fue el siguiente: cefalea (25%), diarrea (16%), fatiga (20%), mialgia (15%), y moretones (19%). La reacción adversa no hematológica de grado ≥ 3 más frecuente (reportada en al menos 2% de los pacientes) fue la diarrea.

Se reportaron reducciones de la dosis y discontinuación por cualquier reacción adversa en 1.6% y 6.5% de los pacientes, respectivamente.

Las Tablas 6 y 7 presentan la categoría de frecuencia de las reacciones adversas observadas en los pacientes con LCM tratados con CALQUENCE.

Tabla 6: Reacciones adversas no hematológicas ocurridas en $\geq 5\%$ (todos los grados) de los pacientes con LCM en el estudio LY-004

Sistema corporal Reacciones adversas*	CALQUENCE monoterapia N=124	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	39	1.6
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	31	3.2
Náuseas	19	0.8
Dolor abdominal	15	1.6
Estreñimiento	15	-
Vómitos	13	1.6
Trastornos generales		
Fatiga	28	0.8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	21	0.8
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Moretones ^a	21	-
Sarpullido ^b	18	0.8
Trastornos vasculares		
Hemorragia ^c	8	0.8
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Epistaxis	6	-

*Según NCI CTCAE versión 4.03.

a Moretones: incluye todos los términos de “moretón”, “contusión”, “petequias”, o “equimosis”

b Sarpullido: incluye todos los términos que contengan “sarpullido”

c Hemorragia: incluye todos los términos que contengan “hemorragia” o “hematoma”

Tabla 7: Reacciones adversas hematológicas reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes con LCM en el estudio LY- 004

Reacciones adversas hematológicas*	CALQUENCE monoterapia N=124	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Reducción en la hemoglobina	46	10
Reducción en las plaquetas	44	12
Reducción en los neutrófilos	36	15

*Según NCI CTCAE versión 4.03; con base en mediciones de laboratorio y reacciones adversas.

Hubo aumentos en la creatinina de 1.5 a 3 veces el límite normal superior, en 4.8% de los

pacientes. Leucemia linfocítica crónica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a CALQUENCE (100 mg aproximadamente cada 12 horas, con obinutuzumab o sin él) en 511 pacientes con LLC, a partir de dos estudios clínicos aleatorios controlados [ver Estudios clínicos].

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$), de cualquier grado, en pacientes con LLC, fueron anemia, neutropenia, trombocitopenia, cefalea, infección de vías respiratorias superiores, y diarrea.

ELEVATE-TN

La seguridad de CALQUENCE más obinutuzumab (CALQUENCE+G), CALQUENCE monoterapia, y obinutuzumab más clorambucilo (GC1b) fue evaluada en un estudio aleatorio, multicéntrico, abierto, con control activo, en 526 pacientes con LLC sin tratamiento previo [ver Estudios clínicos].

Los pacientes asignados aleatoriamente a la rama de CALQUENCE+G fueron tratados con CALQUENCE y obinutuzumab en combinación por seis ciclos, luego con CALQUENCE monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Los pacientes iniciaron obinutuzumab en el día 1 del ciclo 2 y continuaron por un total de 6 ciclos. Los pacientes asignados a CALQUENCE monoterapia recibieron CALQUENCE aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. El estudio requería una edad ≥ 65 años o $18 < 65$ años con una Escala de calificación de enfermedad acumulada (CIRS por sus siglas en inglés) >6 o depuración de creatinina de 30 a 69 ml/min, transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el límite normal superior (LNS) y bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LNS, y se les permitió a los pacientes recibir agentes antitrombóticos que no fueran warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K.

Durante el tratamiento aleatorio, la mediana de duración de la exposición a CALQUENCE en las ramas de CALQUENCE+G y CALQUENCE monoterapia fue de 27.7 meses (rango 0.3 a 40 meses), con 95% y 92% y 89% y 86% de los pacientes con al menos 6 meses y 12 meses de exposición, respectivamente. En la rama de obinutuzumab y clorambucilo, el número mediano de ciclos fue de 6 y 84% de los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de obinutuzumab, 70% de los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de clorambucilo. Ochenta y cinco por ciento de los pacientes de la rama con CALQUENCE+G recibieron al menos 6 ciclos de obinutuzumab.

En las ramas con CALQUENCE+G y CALQUENCE monoterapia, se reportaron reacciones adversas mortales que ocurrieron en ausencia de progresión de la enfermedad y con inicio dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento de estudio, en 2% de cada rama de tratamiento, donde las más frecuentes de estas fueron infecciones. Se reportaron reacciones adversas serias en 39% de los pacientes de la rama con CALQUENCE+G y en 32% de la rama con CALQUENCE monoterapia, principalmente por eventos de neumonía (2.8% a 7%).

En la rama con CALQUENCE+G, las reacciones adversas condujeron a la discontinuación del tratamiento en 11% de los pacientes y a reducciones en la dosis de CALQUENCE en 7% de los pacientes. En la rama con CALQUENCE monoterapia, las reacciones adversas condujeron a la discontinuación en 10% y a la reducción de la dosis en 4% de los pacientes.

Las Tablas 8 y 9 presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio identificadas en el estudio ELEVATE-TN.

Tabla 8: Reacciones adversas comunes ($\geq 15\%$ cualquier grado) con CALQUENCE en pacientes con LLC (ELEVATE-TN)

Sistema corporal Reacción adversa*	CALQUENCE más Obinutuzumab N=178		CALQUENCE Monoterapia N=179		Obinutuzumab más Clorambucilo N=169	
	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones						
Infección [†]	69	22 \pm	65	14 \pm	46	13 \pm
Infección de vías respiratorias superiores [§]	39	2.8	35	0	17	1.2
Infección de vías respiratorias inferiores ^a	24	8	18	4.5	7	1.8
Infección del tracto urinario	15	1.7	15	2.8	5	0.6

Trastornos de la sangre y el sistema linfático ^b						
Neutropenia ^c	53	37	23	13	78	50
Anemia ^d	52	12	53	10	54	14
Trombocitopenia ^e	51	12	32	3.4	61	16
Sistema corporal Reacción adversa*	CALQUENCE más Obinutuzumab N=178		CALQUENCE Monoterapia N=179		Obinutuzumab más Clorambucilo N=169	
	Todo grad o (%)	Grado ≥3 (%)	Todo grad o (%)	Grado ≥3 (%)	Todo grad o (%)	Grado ≥3 (%)
Linfocitosis ^f	12	11	16	15	0.6	0.6
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	40	1.1	39	1.1	12	0
Mareos	20	0	12	0	7	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	39	4.5	35	0.6	21	1.8
Náuseas	20	0	22	0	31	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^g	37	2.2	32	1.1	16	2.4
Artralgia	22	1.1	16	0.6	4.7	1.2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga ^h	34	2.2	23	1.1	24	1.2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Moretones ⁱ	31	0	21	0	5	0
Sarpullido ^j	26	2.2	25	0.6	9	0.6
Trastornos vasculares						
Hemorragia ^k	20	1.7	20	1.7	6	0

* Según NCI CTCAE versión 4.03

† Incluye cualquier reacción adversa que implique infección o neutropenia febril

‡ Incluye 3 casos fatales en la rama de CALQUENCE más obinutuzumab, 3 casos fatales en la rama de CALQUENCE monoterapia y 1 caso mortal en la rama de obinutuzumab más clorambucilo

§ Derivados de datos de reacciones adversas y laboratorio

a Infección de vías respiratorias superiores, nasofaringitis y sinusitis

b Incluye neumonía, infección de vías respiratorias inferiores, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis, e infección pulmonar

c Incluye neutropenia, reducción del conteo de neutrófilos, y datos de laboratorio relacionados

d Incluye anemia, reducción del conteo de eritrocitos, y datos de laboratorio relacionados

e Incluye trombocitopenia, reducción del conteo de plaquetas, y datos de laboratorio relacionados

f Incluye linfocitosis, aumento del conteo de linfocitos, y datos de laboratorio relacionados

g Incluye dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en extremidad o dolor de la columna vertebral

h Incluye astenia, fatiga, y letargo

i Incluye moretones, contusiones y equimosis

j Incluye sarpullido, dermatitis, y otros términos relacionados

k Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, menorragia, hemartrosis, y epistaxis

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (incidencia de todos los grados <15%) en receptores de CALQUENCE (CALQUENCE en combinación con obinutuzumab y monoterapia) incluyeron:

Neoplasias: segundo cáncer primario (10%), cáncer de piel no melanoma (5%)

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular o palpitaciones (3.6%), hipertensión (5%)

Infección: infección por virus de herpes (6%)

Tabla 9: Anormalidades de laboratorio no hematológicas seleccionadas ($\geq 15\%$ de cualquier grado), nuevas o que empeoraron con respecto al valor inicial en pacientes que recibieron CALQUENCE (ELEVATE-TN)

Anormalidad de laboratorio ^{*,a}	CALQUENCE más Obinutuzumab N=178		CALQUENCE Monoterapia N=179		Obinutuzumab más Clorambucilo N=169	
	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Elevación del ácido úrico	29	29	22	22	37	37
Elevación de ALT	30	7	20	1.1	36	6
Elevación de AST	38	5	17	0.6	60	8
Elevación de la bilirrubina	13	0.6	15	0.6	11	0.6

* Según NCI

CTCAE

versión 4.03

a Excluye electrolitos

Hubo aumentos en la creatinina de 1.5 a 3 veces el límite normal superior en 3.9% y 2.8% de los pacientes en la rama de CALQUENCE en combinación y en la de monoterapia, respectivamente. ASCEND

La seguridad de CALQUENCE en pacientes con LLC recaído o refractario se evaluó en un estudio aleatorio abierto (ASCEND) [ver Estudios clínicos]. El estudio matriculó a pacientes con LLC en recaída o refractario luego de al menos una terapia anterior y requirió transaminasas hepáticas ≤ 2 veces el límite normal superior (LNS), bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LNS, y una depuración estimada de creatinina ≥ 30 ml/min. El estudio excluyó a pacientes con un conteo absoluto de neutrófilos $< 500/\mu\text{l}$, conteo de plaquetas $< 30,000/\mu\text{l}$, tiempo de protrombina o tiempo parcial de

tromboplastina activado >2 veces el LNS, enfermedad cardiovascular significativa o con requerimiento de inhibidores o inductores fuertes del CYP3A. Se les permitió a los pacientes recibir agentes antitrombóticos que no fueran Warfarina o un antagonista de vitamina K equivalente.

En ASCEND, 154 pacientes recibieron CALQUENCE (100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable), 118 recibieron idelalisib (150 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable) con hasta 8 infusiones de un producto de rituximab, y 35 recibieron hasta 6 ciclos de bendamustina y un producto de rituximab. La mediana de edad global fue de 68 años (rango: 32-90); 67% fueron hombres; 92% de raza blanca; y 88% con un estado de desempeño ECOG de 0 o 1.

En la rama con CALQUENCE, hubo reacciones adversas serias en 29% de los pacientes. Las reacciones adversas serias en >5% de los pacientes que recibieron CALQUENCE incluyeron infección de vías respiratorias inferiores (6%). Hubo reacciones adversas mortales en los 30 días posteriores a la última dosis de CALQUENCE en 2.6% de los pacientes, tales como segundo cáncer primario e infección.

Entre los receptores de CALQUENCE, hubo discontinuación permanente debida a una reacción adversa en 10% de los pacientes, y la más frecuente fue por segundo cáncer primario, seguido por infecciones. Las reacciones adversas condujeron a interrupciones en la dosis de CALQUENCE en 34% de los pacientes, principalmente debido a infecciones de vías respiratorias, seguidas de neutropenia, y hubo reducciones de la dosis en 3.9% de los pacientes.

En la Tabla 10 se describen algunas reacciones adversas seleccionadas y las anomalías no hematológicas de laboratorio se presentan en la Tabla 11. Estas tablas reflejan la exposición a CALQUENCE con una mediana de duración de 15.7 meses, con 94% de los pacientes en tratamiento por más de 6 meses y 86% de los pacientes en tratamiento por más de 12 meses. La mediana de duración de exposición a idelalisib fue de 11.5 meses con 72% de los pacientes en tratamiento por más de 6 meses y 48% de los pacientes en tratamiento por más de 12 meses. Ochenta y tres por ciento de los pacientes completaron 6 ciclos de bendamustina y producto de rituximab.

Tabla 10: Reacciones adversas frecuentes (≥15% cualquier grado) con CALQUENCE en pacientes con LLC (ASCEND)

Sistema corporal Reacción adversa*	CALQUENCE N=154		Idelalisib más producto de rituximab N=188		Bendamustina más producto de rituximab N=35	
	Todo o grad o (%)	Grado ≥3 (%)	Todo grad o (%)	Grado ≥3 (%)	Todo grad o (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones						
Infección†	56	15‡	65	28‡	49	11
Infección de vías respiratorias superiores§	29	1.9	26	3.4	17	2.9
Infección de vías respiratorias inferioresª	23	6	26	15	14	6
Trastornos de la sangre y el sistema linfático^b						
Neutropenia ^c	48	23	79	53	80	40
Anemia ^d	47	15	45	8	57	17
Trombocitopenia ^e	33	6	41	13	54	6
Linfocitosis ^f	26	19	23	18	2.9	2.9
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	22	0.6	6	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea ^g	18	1.3	49	25	14	0

Trastornos vasculares						
Hemorragia ⁿ	16	1.3	5	1.7	6	2.9
Trastornos generales						
Fatiga ⁱ	15	1.9	13	0.8	31	6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^j	15	1.3	15	1.7	2.9	0

* Según NCI CTCAE versión 4.03

† Incluye cualquier reacción adversa que implique infección o neutropenia febril

‡ Incluye 1 caso mortal en la rama de CALQUENCE monoterapia y 1 caso mortal en la rama de Idelalisib más rituximab.

§ Infección de vías respiratorias superiores, rinitis y nasofaringitis

a Incluye neumonía, infección de vías respiratorias inferiores, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis, e infección pulmonar

b Derivados de datos de reacciones adversas y laboratorio

c Incluye neutropenia, reducción del conteo de neutrófilos, y datos de laboratorio relacionados

d Incluye anemia, reducción del conteo de eritrocitos, y datos de laboratorio relacionados

e Incluye trombocitopenia, reducción del conteo de plaquetas, y datos de laboratorio relacionados

f Incluye linfocitosis, aumento del conteo de linfocitos, y datos de laboratorio relacionados

g Incluye colitis, diarrea y enterocolitis

h Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, menorragia, hemartrosis, y epistaxis

i Incluye astenia, fatiga, y letargo

j Incluye dolor de espalda, dolor de pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor en extremidad, mialgia, dolor de la columna vertebral y dolor de huesos.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (incidencia de todos los grados <15%) en receptores de CALQUENCE incluyeron:

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: moretones (10%), sarpullido (9%)

Neoplasias: segundo cáncer primario (12%), cáncer de piel no melanoma (6%)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia (8%)

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular o palpitaciones (5%), hipertensión (3.2%)

Infección: infección por virus de herpes (4.5%)

Tabla 11: Anormalidades seleccionadas de laboratorio, no hematológicas ($\geq 10\%$ cualquier grado), nuevas o con empeoramiento contra basal, en pacientes que recibieron CALQUENCE (ASCEND)

Anormalidad de laboratorio ^a	CALQUENC E N=154		Idelalisib más producto de rituximab N=188		Bendamustina más producto de rituximab N=35	
	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Elevación del ácido úrico	15	15	11	11	23	23
Elevación de ALT	15	1.9	59	23	26	2.9
Elevación de AST	13	0.6	48	13	31	2.9
Elevación de la bilirrubina	13	1.3	16	1.7	26	11

Según NCI CTCAE versión 5 a Excluye electrolitos

Hubo aumentos en la creatinina de 1.5 a 3 veces el LNS en 1.3% de los pacientes que recibieron CALQUENCE.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de CALQUENCE posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos cardíacos: arritmias ventriculares

Trastornos hepato biliares: lesión hepática inducida por medicamentos

Posología y modo de administración:

Dosis recomendada

Instrucciones de administración de CALQUENCE

Se recomienda a los pacientes que traguen el comprimido entero con agua. Se recomienda a los pacientes no masticar, triturar, disolver ni cortar los comprimidos. CALQUENCE se puede ingerir con o sin alimentos. Si se olvida la administración de una dosis de CALQUENCE por más de 3 horas, se debe omitir y la siguiente dosis debe ingerir a la hora programada regularmente. No se deben ingerir comprimidos adicionales de CALQUENCE para compensar la dosis omitida.

CALQUENCE como monoterapia

Para pacientes con LCM, LLC, o LLP, la dosis recomendada de CALQUENCE es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

CALQUENCE en combinación con bendamustina y rituximab

Para pacientes con LCM no tratado previamente, la dosis recomendada de CALQUENCE es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Inicie CALQUENCE 100 mg BID el día 1 del ciclo 1 hasta la progresión de la enfermedad o desarrollo de efectos tóxicos inaceptables. Administrar bendamustina 90 mg/m² los días 1 y 2 y rituximab 375 mg/ m² el día 1 del ciclo 1 y continuar durante un total de 6 ciclos. Los pacientes que logren una respuesta (RP o RC) después de los primeros 6 ciclos pueden recibir rituximab de mantenimiento el día 1 de cada dos ciclos hasta un máximo de 12 dosis adicionales, comenzando en el ciclo 8 y hasta el ciclo 30 [ver Estudios clínicos].

CALQUENCE en combinación con Obinutuzumab

Para pacientes con LLC o LLP sin tratamiento previo, la dosis recomendada de CALQUENCE es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Iniciar CALQUENCE en el Ciclo 1 (cada ciclo es de 28 días). Iniciar obinutuzumab en el Ciclo 2 para un total de 6 ciclos y referirse a la información para prescribir obinutuzumab para ver la dosis recomendada. Administrar CALQUENCE antes de obinutuzumab si se dan el mismo día.

Advertir a los pacientes que traguen el comprimido entero con agua. Advertir a los pacientes que no mastiquen, muelan, disuelvan o corten los comprimidos. CALQUENCE se puede tomar con alimentos o sin ellos. Si se retrasa una dosis de CALQUENCE más de 3 horas, debe saltarse y tomarse la siguiente dosis a su hora regular. No tomar comprimidos extra de CALQUENCE para compensar por dosis perdidas.

Dosis recomendada para interacciones farmacológicas

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores o inductores de CYP3A

Se describen en la Tabla 1 [ver Interacciones farmacológicas].

Tabla 1: Modificaciones recomendadas en la dosis para uso con inhibidores o inductores de CYP3A

CYP3A	Fármaco coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
Inhibición	Inhibidor fuerte de CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si alguno de estos inhibidores se va a usar por corto plazo (como anti-infecciosos por hasta siete días), interrumpir CALQUENCE. Después de suspender el inhibidor potente de CYP3A durante al menos 24 horas, reanude la dosis anterior de CALQUENCE.
	Inhibidor moderado de CYP3A	Reduzca CALQUENCE 100 mg cada 12 horas a 100mg una vez al día
Inducción	Inductor fuerte de CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si no se pueden evitar estos inductores, aumentar la dosis de CALQUENCE a 200 mg aproximadamente cada 12 horas.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas en la dosis de CALQUENCE para las reacciones adversas grado 3 o mayor se brindan en la Tabla 2 y 3.

Tabla 2: Modificaciones recomendadas en la dosis por reacciones adversas en pacientes que reciben CALQUENCE Monoterapia y CALQUENCE en combinación con obinutuzumab .

Evento	Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg aproximadamente cada 12 horas)
Toxicidades no hematológicas grado 3 o mayores Trombocitopenia grado 3 con sangrado Trombocitopenia grado 4 o Neutropenia grado 4 que dure por más de 7 días	Primera y segunda	Interrumpir CALQUENCE. Cuando la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, se puede reiniciar CALQUENCE a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.
	Tercera	Interrumpir CALQUENCE. Cuando la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, se puede reiniciar CALQUENCE a una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día.
	Cuarta	Descontinuar CALQUENCE

Reacciones adversas calificadas por los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE).

Referirse a la información para prescribir obinutuzumab para el manejo de las toxicidades por obinutuzumab.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes que reciben CALQUENCE en combinación con BR

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de dosificación (Dosis inicial = 100 mg aproximadamente cada 12 horas)

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de dosificación (Dosis inicial = 100 mg aproximadamente cada 12 horas)
Neutropenia ^b [ver Advertencias y precauciones]	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/L$ durante más de 7 días	<p>Suspender el tratamiento con CALQUENCE. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado ≤ 2, reanude CALQUENCE con la dosis inicial.</p> <p>En la 2ª o 3ª aparición, reduzca la dosis de CALQUENCE a 100 mg una vez al día^c.</p> <p>Suspender el tratamiento con CALQUENCE.</p> <p><u>Para bendamustina^b:</u></p> <p>Interrumpir la bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado ≤ 2, reanude el tratamiento con bendamustina y considere una reducción de la dosis a 70 mg/m^2.^{d,e}</p>

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de dosificación (Dosis inicial = 100 mg aproximadamente cada 12 horas)
Trombocitopenia ^f [ver Advertencias y precauciones]	Recuento de plaquetas de 25 a 50 x 10 ⁹ /L con sangrado clínicamente significativo o recuento de plaquetas inferior a 25 x 10 ⁹ /L	<p>Suspender el tratamiento con CALQUENCE. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado ≤ 2 o al valor inicial, reanude CALQUENCE con la dosis inicial.</p> <p>En caso de recurrencia, reducir la dosis de CALQUENCE a 100 mg una vez al día.^c</p> <p>Considere suspender CALQUENCE en la tercera aparición.</p> <p><u>Para bendamustina^f:</u></p> <p>Interrumpir la bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado ≤ 2 o al valor inicial, reanude el tratamiento con bendamustina y considere una reducción de la dosis a 70 mg/m².^e</p>
Reacciones adversas inmunomediadas [consulte Advertencias y Precauciones]	Grado 3 o superior	<p>Suspender el tratamiento con CALQUENCE. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado ≤ 2 o al valor inicial, reanude CALQUENCE con la dosis inicial.</p> <p>En caso de recurrencia, reducir la dosis de CALQUENCE a 100 mg una vez al día.^c</p> <p>Suspender CALQUENCE ante la tercera aparición de toxicidad de grado 4. En caso de toxicidad de grado 3, considere los riesgos y beneficios de continuar con CALQUENCE.</p> <p><u>Para Bendamustina; %</u></p> <p>Interrumpir la bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado ≤ 2 o al valor inicial, reanude el tratamiento con bendamustina y considere una reducción de la dosis a 70 mg/m².^e</p>

^a Reacciones adversas evaluadas según los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

^b En caso de neutropenia con ANC inferior a 1 x 10⁹/L, puede ser adecuado considerar la interrupción de la dosis de bendamustina y la reducción de la dosis a 70 mg/m² en determinadas circunstancias.

^c La dosis puede volver a aumentarse a discreción del médico si el paciente tolera una dosis reducida durante ≥4 semanas.

^d Considere el uso de factores de crecimiento mieloide antes de reducir la dosis de bendamustina.

^e Considere suspender la bendamustina si se requiere una reducción adicional de la dosis.

^f En caso de trombocitopenia, un recuento de plaquetas inferior a 50 x 10⁹/L debe motivar la interrupción de la dosis de bendamustina incluso en ausencia de sangrado clínicamente significativo.

Consulte la información de prescripción de cada uno de los productos utilizados en combinación con CALQUENCE para obtener información adicional sobre el manejo de toxicidades.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos: 100 mg de acalabrutinib, naranja, ovalado, recubierto con película, biconvexo, grabado con "ACA 100" en un lado y liso en el otro.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efecto de otras drogas en CALQUENCE

Inhibidores fuertes de CYP3A	
<i>Impacto clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de CALQUENCE con un inhibidor fuerte de CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib [ver farmacología clínica]. Las mayores concentraciones de acalabrutinib pueden resultar en mayor toxicidad.
<i>Prevención o mantenimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> Evitar la coadministración de inhibidores fuertes de CYP3A con CALQUENCE. Alternativamente, si se va a usar el inhibidor por un tiempo corto, interrumpir CALQUENCE [ver Posología y Administración].
Inhibidores moderados de CYP3A	
<i>Impacto clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de CALQUENCE con un inhibidor moderado de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib [ver farmacología clínica]. Las mayores concentraciones de acalabrutinib pueden resultar en mayor toxicidad.
<i>Prevención o mantenimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> Reducir la dosis de CALQUENCE cuando se co-administre con un inhibidor moderado de CYP3A. [ver Posología y Administración].
Inductores fuertes de CYP3A	
<i>Impacto clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de CALQUENCE con un inductor fuerte de CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib [ver farmacología clínica]. Las menores concentraciones de acalabrutinib pueden reducir la actividad de CALQUENCE.
<i>Prevención o mantenimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> Evitar la coadministración de inductores fuertes de CYP3A con CALQUENCE. Si no puede evitarse el inductor fuerte de CYP3A, aumentar la dosis de acalabrutinib. [ver Posología y Administración].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los riesgos

A partir de los hallazgos en animales, CALQUENCE puede causar daño fetal y distocia cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para saber el riesgo asociado al fármaco. En estudios de reproducción animal, la administración de acalabrutinib a animales durante la organogénesis resultó en distocia en ratas y en menor crecimiento fetal en conejos a exposiciones maternas (ABC) 2 veces mayores a las de los pacientes, a la dosis recomendada de 100 mg aproximadamente cada 12 horas (ver Datos). Recomendar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. El riesgo de fondo estimado de defectos importantes de nacimiento y abortos espontáneos para la población indicada es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EUA, el riesgo de fondo estimado de defectos importantes de nacimiento y abortos espontáneos, en embarazos clínicamente reconocidos, es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario fetal en ratas hembras, se administró acalabrutinib por vía oral a dosis de hasta 200 mg/kg/día, comenzando 14 días antes del apareamiento hasta el día gestacional [DG] 17. No se observaron efectos en el desarrollo embrionario fetal ni en la supervivencia. El ABC a 200 mg/kg/día ratas preñadas fue aproximadamente de 9 veces el ABC en pacientes a la dosis asignada al azar de 100 mg aproximadamente cada 12 horas. La presencia de acalabrutinib y su metabolito activo fueron confirmadas en el plasma fetal de las ratas.

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en conejos, se les administró acalabrutinib a animales preñadas a dosis de hasta 200 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis (DG 6-18). La administración de acalabrutinib a dosis \geq 100 mg/kg/día produjo toxicidad materna y 100 mg/kg/día resultaron en menores pesos corporales fetales y en un retraso en la osificación del esqueleto. El ABC a 100 mg/kg/día en conejas preñadas fue de aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, se administró acalabrutinib oralmente a ratas preñadas durante la organogénesis, el parto y la lactancia, a dosis de 50, 100 y 150 mg/kg/día. Se observaron distocia (parto prolongado o difícil) y mortalidad de las crías a dosis \geq 100 mg/kg/día. El ABC a 100 mg/kg/día en ratas preñadas fue aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas. También se observaron papilas renales subdesarrolladas en las crías de la generación F1 a 150 mg/kg/día con una ABC aproximadamente 5 veces el ABC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de los riesgos

A partir de los hallazgos en animales, CALQUENCE puede causar daño fetal y distocia cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para saber el riesgo asociado al fármaco. En estudios de reproducción animal, la administración de acalabrutinib a animales durante la organogénesis resultó en distocia en ratas y en menor crecimiento fetal en conejos a exposiciones maternas (ABC) 2 veces mayores a las de los pacientes, a la dosis recomendada de 100 mg aproximadamente cada 12 horas (ver Datos). Recomendar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. El riesgo de fondo estimado de defectos importantes de nacimiento y abortos espontáneos para la población indicada es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EUA, el riesgo de fondo estimado de defectos importantes de nacimiento y abortos espontáneos, en embarazos clínicamente reconocidos, es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario fetal en ratas hembras, se administró acalabrutinib por vía oral a dosis de hasta 200 mg/kg/día, comenzando 14 días antes del apareamiento hasta el día gestacional [DG] 17. No se observaron efectos en el desarrollo embrionario fetal ni en la supervivencia. El ABC a 200 mg/kg/día ratas preñadas fue aproximadamente de 9 veces el ABC en pacientes a la dosis asignada al azar de 100 mg aproximadamente cada 12 horas. La presencia de acalabrutinib y su metabolito activo fueron confirmadas en el plasma fetal de las ratas.

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en conejos, se les administró acalabrutinib a animales preñadas a dosis de hasta 200 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis (DG 6-18). La administración de acalabrutinib a dosis \geq 100 mg/kg/día produjo toxicidad materna y 100 mg/kg/día resultaron en menores pesos corporales fetales y en un retraso en la osificación del esqueleto. El ABC a 100 mg/kg/día en conejas preñadas fue de aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, se administró acalabrutinib oralmente a ratas preñadas durante la organogénesis, el parto y la lactancia, a dosis de 50, 100 y 150 mg/kg/día. Se observaron distocia (parto prolongado o difícil) y mortalidad de las crías a dosis \geq 100 mg/kg/día. El ABC a 100 mg/kg/día en ratas preñadas fue aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a 100

mg aproximadamente cada 12 horas. También se observaron papilas renales subdesarrolladas en las crías de la generación F1 a 150 mg/kg/día con una ABC aproximadamente 5 veces el ABC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos disponibles sobre la presencia de acalabrutinib o de su metabolito activo en la leche humana, sobre sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche. Acalabrutinib y su metabolito activo estuvieron presentes en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas a CALQUENCE en un niño amamantado, debe aconsejarse a las mujeres que no den lactancia mientras toman CALQUENCE y por al menos 2 semanas luego de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

CALQUENCE puede causar daño embriofetal y distocia cuando se le administra a mujeres embarazadas [ver Uso en Poblaciones específicas]

Pruebas de Embarazo

Se recomienda hacer prueba de embarazo a mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar la terapia con CALQUENCE.

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las pacientes mujeres con potencial reproductivo que usen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con CALQUENCE y por al menos una semana luego de la última dosis de CALQUENCE. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente del daño potencial para el feto.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CALQUENCE en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

LLC y LCM previamente tratado

De los 1467 pacientes con LLC o LCM en los estudios clínicos de CALQUENCE, 977 67% tenían 65 años o más, y 328 22% tenían 75 años o más. Entre los pacientes de 65 años o mayores, 74% tuvieron reacciones adversas grado 3 o mayor y 58% tuvieron reacciones adversas serias. Entre los pacientes menores de 65 años, 61% tuvieron reacciones adversas grado 3 o mayor y 39% tuvieron reacciones adversas serias. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en eficacia entre los pacientes \geq 65 años y los menores.

LCM Sin tratamiento previo

De los 297 pacientes tratados con CALQUENCE con LCM no tratado previamente, 214 (72 %) tenían entre 65 y 74 años de edad y 83 (28 %) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a seguridad o eficacia entre pacientes de 65 a 74 años y aquellos de 75 años o más.

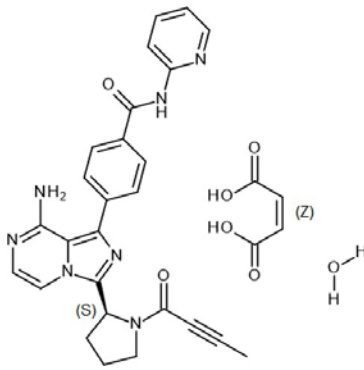
Disfunción hepática

Evitar la administración de CALQUENCE en pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda ajustar la dosis de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B). No se ha evaluado la seguridad de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. [ver Farmacología Clínica].

DESCRIPCIÓN

CALQUENCE (acalabrutinib) es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK por sus siglas en inglés). La fórmula molecular de acalabrutinib maleato es $C_{26}H_{23}N_7O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$, y su peso molecular es 599.59. Su nombre químico es 4-{8-amino-3-[(2S)-1-(but-2-inoil)pirrolidina-2-il]imidazo[1,5-a]pirazina-1-il}-N-(piridina-2-il)benzamida (2Z)-2-hidrato de ácido butenodioico.

La estructura química de acalabrutinib se muestra a continuación:



Acalabrutinib maleato es un polvo blanco a amarillo cuya solubilidad depende del pH. Es libremente soluble en agua a valores de pH por debajo de 3 y prácticamente insoluble a valores de pH superiores a 6.

CALQUENCE comprimido recubierto para administración oral. Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de acalabrutinib (equivalente a 129mg de acalabrutinib maleato). Ingredientes inactivos del núcleo del comprimido son hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio. El recubrimiento del comprimido consiste en copovidona, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, hipromelosa, triglicéridos de cadena media, polietilenglicol 3350, agua purificada y dióxido de titanio.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede

Sobredosis:

No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis de acalabrutinib y no se han establecido síntomas de sobredosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático adecuado.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01EL02

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01E: Inhibidores de proteína quinasa; L01EL: Inhibidores de la tirosin quinasa Bruton's.

Mecanismo de acción

Acalabrutinib es un inhibidor de la tirosin quinasa de Bruton BTK de molécula pequeña. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo que provoca una inhibición de la actividad enzimática de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor de antígeno de los linfocitos B (BCR) y de las vías de receptores de citocinas. En las células B, la señalización de la BTK resulta en la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. En estudios no clínicos, acalabrutinib inhibió la activación mediada por BTK de proteínas de señalización cascada abajo, CD86 y CD69, e inhibió la proliferación de células B malignas y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto en ratones.

Farmacodinámica

En pacientes con neoplasias de linfocitos B dosificados con - 100 mg aproximadamente cada 12 horas, la mediana de ocupación en estado estable de la BTK de $\geq 95\%$ en sangre periférica se mantuvo por más de 12 horas, lo que resultó en una inactivación de la BTK a lo largo del intervalo de dosificación recomendado.

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 4 veces mayor que la dosis recomendada aprobada, CALQUENCE no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Acalabrutinib exhibe proporcionalidad con la dosis y tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, aumentan su exposición con la dosis, dentro de un rango de 75 a 250 mg (0.75 a 2.5 veces la dosis única aprobada recomendada) en pacientes con neoplasias de células B. A la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día, la media geométrica (% coeficiente de variación [CV]) diaria del área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco en el tiempo (ABC_{24h}) y la concentración plasmática diaria (C_{max}) de acalabrutinib fueron 1843 (38%) ng•h/ml y 563 (29%) ng/ml, respectivamente, y las de ACP-5862 fueron 3947 (43%) ng•h/ml y 451 (52%) ng/ml, respectivamente.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media geométrica de acalabrutinib fue del 25%. La mediana (mín., máx.) del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{máx.}) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de 0,5 (0,2, 3,0) horas y 0,75 (0,5, 4,0) horas, respectivamente.

Efecto de los alimentos

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de acalabrutinib dosis única aprobada con una comida alta en grasa y alta en calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidrato, 59 gramos de grasa y 39 gramos de proteína) no afectó el ABC media en comparación con una dosis en ayunas. La C_{max} resultante se redujo en 54% y el T_{max} se retrasó 1-2 horas.

Distribución

La media geométrica (% CV) del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de aproximadamente 101 (52 %) L y 67 (32 %) L, respectivamente. La unión reversible a la proteína plasmática humana de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fueron 97,5 % y 98,6 %, respectivamente. La proporción media de sangre a plasma de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de 0,8 y 0,7, respectivamente.

Eliminación

La media geométrica (% CV) de la vida media de eliminación terminal (t_{1/2}) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de 1,4 (50 %) horas y 6,4 (37 %) horas, respectivamente. La media geométrica (%CV) del aclaramiento oral aparente (CL/F) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de 148 (33 %) l/h y 19 (23 %) l/h, respectivamente.

Metabolismo

Acalabrutinib es metabolizado predominantemente por enzimas del CYP3A y, en menor grado, por conjugación con glutatión e hidrólisis de amidas. Se identificó el ACP-5862 como el principal metabolito activo en plasma, con una media geométrica de exposición (ABC) aproximadamente 2 a 3 veces mayor que la exposición a acalabrutinib. ACP- 5862 es aproximadamente 50% menos potente que acalabrutinib en cuanto a la inhibición de la BTK.

Excreción

Luego de la administración de una dosis única radiomarcada de 100 mg en sujetos sanos, el 84% de la dosis se recuperó en las heces (<2% sin cambio) y el 12% de la dosis se recuperó en la orina (<2% sin cambio).

Poblaciones específicas

No tuvieron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP- 5862, la edad (32 a 90 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) ni el peso corporal (40 a 149 kg), o insuficiencia renal de leve a moderada [TFGe] mediante la ecuación de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal [MDRD]: 30 a < 90 mL/min), según lo estimado por MDRD por sus siglas en inglés (modificación de la dieta en la ecuación de la enfermedad renal)). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min, MDRD) o la insuficiencia renal que requiere diálisis sobre la farmacocinética de acalabrutinib.

Pacientes con Disfunción hepática

El ABC de acalabrutinib aumentó 1.9 veces en sujetos con disfunción hepática leve (Child-Pugh clase A), 1.5 veces en sujetos con disfunción hepática moderada (Child-Pugh clase B) y 5.3 veces en sujetos con disfunción hepática grave (Child-Pugh clase C), en comparación con los sujetos con función hepática normal. No se observó diferencia PK clínicamente relevante en ACP-5862 en sujetos con disfunción hepática grave (Child-Pugh clase C), comparados con sujetos con función hepática normal. No se observaron diferencias PK clínicamente relevantes en acalabrutinib y ACP-

5862 en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (bilirrubina total menor e igual al límite normal superior [LNS] y AST mayor que LNS, o (bilirrubina total $\leq 3 \times$ LSN y cualquier AST) en relación con pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST dentro del LNS).

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Inhibidores potentes de CYP3A: la administración concomitante de acalabrutinib con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A) aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ de acalabrutinib en 3,9 veces y el ABC en 5,1 veces en sujetos sanos.

Inhibidores moderados de CYP3A: Se prevé que la administración conjunta de acalabrutinib con eritromicina (inhibidor moderado de CYP3A), fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A), diltiazem (inhibidor moderado de CYP3A) aumente la C_{max} y el ABC de acalabrutinib en aproximadamente 2 a 3 veces.

Inductores potentes de CYP3A: la administración concomitante de acalabrutinib con rifampicina (inductor potente de CYP3A) disminuyó la C_{max} de acalabrutinib en un 68 % y el ABC en un 77 % en sujetos sanos.

Agentes reductores de ácido: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se administró junto con rabeprazol (inhibidor de la bomba de protones).

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Acalabrutinib es un inhibidor de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2C9, pero no de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2D6. El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, es un inhibidor de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, pero no de CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6 o CYP3A4/5. Acalabrutinib es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, es un inductor de CYP3A4.

Enzimas de uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa (UGT): Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, no son inhibidores de UGT1A1 o UGT2B7.

Sistema transportador: Acalabrutinib es un inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no de la proteína 1 de extrusión de toxinas y fármacos múltiples (MATE1). El metabolito activo de acalabrutinib, ACP- 5862, es un inhibidor de MATE1, pero no de BCRP. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, no son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3 o MATE2-K.

Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, son sustratos de P-gp y BCRP. Acalabrutinib no es un sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 o OATP1B3. El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, no es un sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad

No se han conducido estudios de carcinogenicidad con acalabrutinib.

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo in vitro de mutación bacteriana inversa (AMES) ni clastogénico en un ensayo in vitro de aberración cromosómica en linfocitos humanos ni en un ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea en ratas.

En un estudio de fertilidad en ratas, no hubo efectos de acalabrutinib en las ratas macho, a exposiciones de 11 veces ni en hembras a exposiciones de 9 veces el ABC observada en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Linfoma de células del manto no tratado previamente

ECHO

La eficacia de CALQUENCE en pacientes con LCM no tratado previamente se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ECHO; NCT02972840). En el estudio participaron 598 pacientes ≥ 65 años de edad que no tenían intención de recibir un trasplante. Se excluyó del estudio a pacientes con bilirrubina total $> 1.5 \times$ LSN, AST o ALT $> 2.5 \times$ LSN o aclaramiento de creatinina estimado ≤ 50 ml/min. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir CALQUENCE más bendamustina y rituximab (CALQUENCE más

BR) o placebo más BR. La dosis para ambos brazos se administró en ciclos de 28 días de la siguiente manera:

CALQUENCE más BR se administró durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró CALQUENCE 100 mg por vía oral dos veces al día a partir del día 1 del ciclo 1. Se administró bendamustina a 90 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 de cada uno de los 6 ciclos. Se administró rituximab a 375 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos.

Para los pacientes que lograron una respuesta (RP o RC), se administró CALQUENCE 100 mg por vía oral dos veces al día de forma continua, en combinación con rituximab administrado a 375 mg/m² el día 1 cada dos ciclos hasta un máximo de 12 dosis adicionales hasta el ciclo 30. Después de suspender el tratamiento con rituximab, los pacientes continuaron con la monoterapia con CALQUENCE a dosis de 100 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Los pacientes del grupo de control recibieron el mismo régimen pero placebo en lugar de CALQUENCE. Se permitió el cruce a la monoterapia con CALQUENCE para los pacientes del grupo placebo más BR en el momento de la progresión de la enfermedad.

De todos los pacientes aleatorizados, la edad media fue de 71 años (rango: 65-86); el 71 % eran varones; el 78 % eran blancos, el 16 % asiáticos y el 0.5 % eran negros o afroamericanos. En total, el 80 % tenía histología clásica de LCM, el 7.7 % tenía LCM blastoide y el 5.5 % tenía LCM pleomórfico. La puntuación simplificada del MIPI (Índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto por sus siglas en inglés) fue baja en el 33 %, intermedia en el 43 % y alta en el 24 % de los pacientes. Un total de 38 % de los pacientes tenían un volumen tumoral \geq 5 cm y el 86 % tenía enfermedad en estadio IV de Ann Arbor.

El principal resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) utilizando la Clasificación de Lugano. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 12 y la Figura 1. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP se muestran en la Figura 1. En este análisis intermedio preespecificado, la mediana de seguimiento para la SLP fue de 49.8 meses en ambos brazos.

Tabla 12. Resultados de eficacia en pacientes con LCM no tratado previamente en ECHO

Resultados por CRI	CALQUENCE más BR N=299	Placebo más BR N=299
Supervivencia sin progresión ^a		
Mediana de SG (IC del 95 %), meses	66.4 (55.1, NE)	49.6 (36.0, 64.1)
HR ^b (IC del 95 %)	0.73 (0.57–0.94)	
valor p ^c	0.016	
Tasa de respuesta global (TRG), %		
TRO, n (%)	272 (91)	263 (88)
IC del 95 %	87, 94	84, 91
RC n (%)	199 (67)	160 (54)
RP n (%)	73 (24)	103 (34)
valor p	0.220	

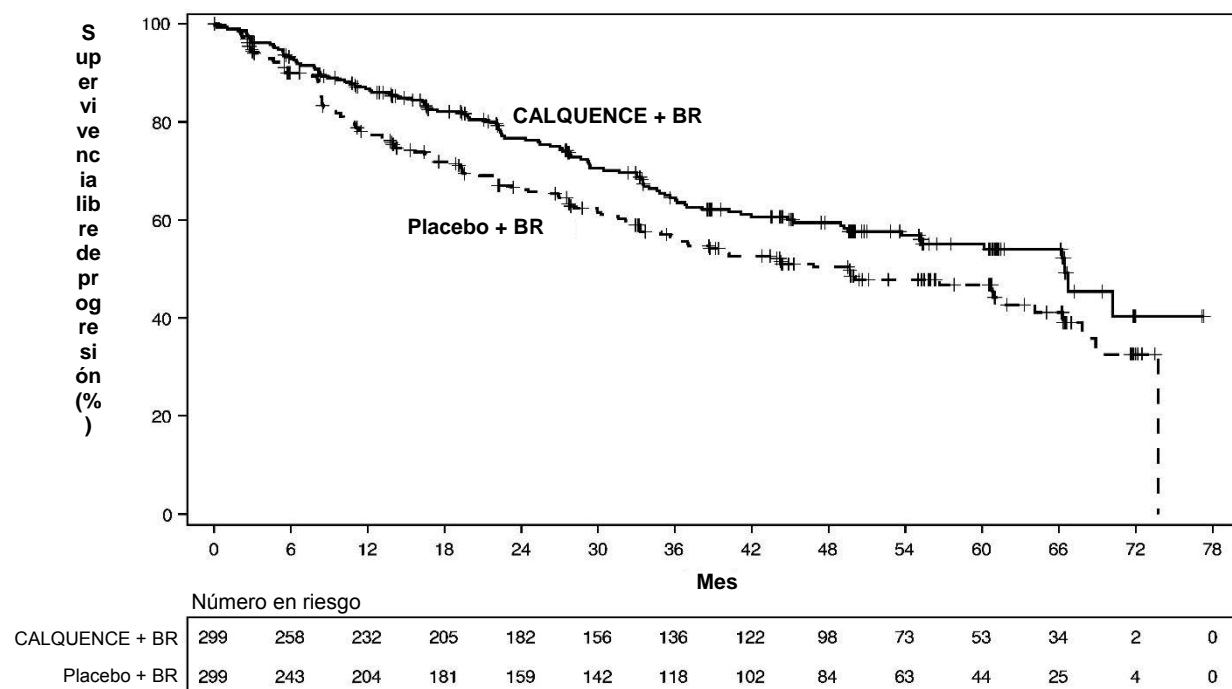
HR = razón de riesgo, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial, NE – no evaluable

^a Estratificado por factores de estratificación de aleatorización: regiones geográficas (América del Norte, Europa Occidental, otras) y puntuación MIPI simplificada (riesgo bajo [0 a 3], riesgo intermedio [4 a 5], riesgo alto [6 a 11]).

^b Estimado con base en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado para el cociente de riesgos (IC del 95 %).

^c Estimado en base a la prueba de log-rank estratificado para el valor p, con un nivel alfa de 0.039 derivado por el método de O'Brien-Fleming.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la SLP evaluada por el IRC en pacientes con LCM no tratado previamente en ECHO



En el momento del análisis de la SLP, no se había alcanzado la mediana de supervivencia global en ninguno de los brazos, con un total de 203 muertes: 97 (32 %) pacientes en el brazo CALQUENCE más BR y 106 (35 %) pacientes en el brazo placebo más BR habían muerto.

Linfoma de células del manto previamente tratado

ACE-LY-004

La eficacia de CALQUENCE se basó en el estudio LY-004, titulado “Un estudio abierto, fase 2, ACP-196 en sujetos con linfoma de células del manto” (NCT02213926). El estudio LY-004 matriculó un total de 124 pacientes con LCM, que hubieran recibido al menos una terapia anterior. La mediana de edad fue de 68 (rango 42 a 90) años, 80% fueron hombres, y 74% fueron de raza blanca. En la línea basal, 93% de los pacientes tenían un estado de desempeño ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico era de 46.3 meses y la mediana del número de tratamientos previos era de 2 (rango 1 a 5), entre los cuales se incluyó un 18% con trasplante de células madre anterior. Los pacientes que recibieron tratamiento anterior con inhibidores de BTK fueron excluidos. Los regímenes anteriores más frecuentes fueron a base de CHOP (52%) y ARA-C (34%). Al momento basal, 37% de los pacientes tenían al menos un tumor con un diámetro máximo ≥ 5 cm, 73% tenían compromiso fuera de los ganglios, entre los cuales 51% tenían compromiso de médula ósea. El puntaje MIPI simplificado (que incluye edad, puntaje ECOG, deshidrogenasa de lactato basal y conteo de leucocitos) fue intermedio en 44% y alto en 17% de los pacientes.

CALQUENCE fue administrado por vía oral a 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La mediana de intensidad de la dosis fue de 98.5%. El resultado de eficacia principal del estudio LY-004 fue la tasa de respuesta objetiva y la mediana de seguimiento fue de 15.2 meses

Tabla 13: Resultados de eficacia en pacientes con LCM en el estudio LY-004

	Evaluado por el investigador N=124	Evaluado por comité independiente de revisión (CIR) N=124
Tasa de respuesta objetiva (TRO)*		

TRO (%) [IC al 95%]	81 [73, 87]	80 [72, 87]
Respuesta completa (%) [IC al 95%]	40 [31, 49]	40 [31, 49]
Respuesta parcial (%) [IC al 95%]	41 [32, 50]	40 [32, 50]
Duración de la respuesta (DdR)		
Mediana de DdR en meses [rango]	NE [1+ a 20+]	NE [0+ a 20+]

*Según clasificación de Lugano 2014.

IC= intervalo de confianza; NE=no estimable; + indica observaciones censuradas.

La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta fue de 1.9 meses. Linfocitosis

Al iniciar CALQUENCE, hubo un aumento temporal en los conteos de linfocitos (definido como un aumento en el conteo absoluto de linfocitos (CAL) $\geq 50\%$ desde basal y una evaluación postbasal $\geq 5 \times 10^9$) en 31.5% de los pacientes en el estudio LY-004. La mediana de tiempo hasta el inicio de la linfocitosis fue de 1.1 semana y la mediana de duración de la linfocitosis fue de 6.7 semanas.

Leucemia linfocítica crónica

La eficacia de CALQUENCE en pacientes con LLC se demostró en dos estudios aleatorios controlados. La indicación de CALQUENCE incluye pacientes con LLP porque es la misma enfermedad.

ELEVATE-TN

La eficacia de CALQUENCE se evaluó en el estudio ELEVATE-TN, un estudio aleatorio, multicéntrico, abierto, con control activo, de 3 ramas de CALQUENCE en combinación con obinutuzumab, CALQUENCE monoterapia, y obinutuzumab en combinación con clorambucilo, en 535 pacientes con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo (NCT02475681). Se matricularon pacientes de 65 años o mayores o de 18 a 65 años de edad con una Escala de calificación de enfermedad acumulada (CIRS) > 6 o depuración de creatinina 30 a 69 ml/min. El estudio también requería que las transaminasas hepáticas fueran ≤ 3 veces el límite normal superior (LNS) la bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LNS, y excluyó a pacientes con transformación de Richter.

Los pacientes fueron asignados al azar a una razón de 1:1:1 en 3 ramas, para recibir:

CALQUENCE más obinutuzumab (CALQUENCE+G): se administró CALQUENCE 100 mg aproximadamente cada 12 horas, comenzando el día 1 del ciclo 1, hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Obinutuzumab se administró comenzando en el día 1 del ciclo 2, por un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró obinutuzumab 1000 mg en los días 1 y 2 (100 mg el día 1 y 900 mg el día 2), 8 y 15 del ciclo 2, seguido por 1000 mg el día 1 de los ciclos 3 al 7. Cada ciclo fue de 28 días.

CALQUENCE monoterapia: se administró CALQUENCE 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

Obinutuzumab más clorambucilo (GClb): se administró obinutuzumab y clorambucilo por un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró obinutuzumab 1000 mg por vía intravenosa en los días 1 y 2 (100 mg el día 1 y 900 mg el día 2), 8 y 15 del ciclo 1, seguido por 1000 mg el día 1 de los ciclos 2 al 6. Se administró clorambucilo 0.5 mg/kg por vía oral en los días 1 y 15 de los ciclos 1 al 6. Cada ciclo fue de 28 días.

La asignación aleatoria fue estratificada por la condición de mutación con delección 17p, por estado de desempeño ECOG (0 o 1 versus 2), y por región geográfica. En total, 535 pacientes fueron asignados al azar, 179 a CALQUENCE+G, 179 a CALQUENCE monoterapia, y 177 a GClb. La mediana global de edad fue de 70 años (rango: 41 a 91 años), 47% tenían enfermedad estadio Rai III o IV, 14% tenían delección 17p o mutación TP53, 63% de los pacientes tenían un IGVH no mutado, y 18% tenían delección 11q. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre las ramas de tratamiento.

La eficacia se basó en la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por un comité independiente de revisión (CIR). La mediana de curación del seguimiento fue de 28.3 meses (rango: 0.0 a 40.8 meses). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 14. Las curvas de Kaplan-Meier de la SLP se muestran en la Figura 2.

Tabla 14. Resultados de eficacia por el CIR en pacientes con LLC – población ITT (ELEVATE-TN)

	CALQUENCE más Obinutuzumab N=179	CALQUENCE Monoterapia N=179	Obinutuzumab más Clorambucilo N=177
Sobrevida libre de progresión^a			
Número de eventos, n (%)	14 (8)	26 (15)	93 (53)
Progresión de la enfermedad, n (%)	9 (5)	20 (11)	82 (46)
Eventos de muerte, n (%)	5 (3)	6 (3)	11 (6)
Mediana (IC al 95%), meses ^b	NE	NE (34, NE)	22.6 (20, 28)
HR ^c (IC al 95%)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
Valor p ^d	< 0.0001	< 0.0001	-
Tasa de respuesta objetiva^a (RC + RCi + RPn + RP)			
TRO, n (%)	168 (94)	153 (86)	139 (79)
(IC al 95%)	(89, 97)	(80, 90)	(72, 84)
Valor p ^e	< 0.0001	0.0763	-
RC, n (%)	23 (13)	1 (1)	8 (5)
RCi, n (%)	1 (1)	0	0
RPn, n (%)	1 (1)	2 (1)	3 (2)

RP, n (%)	143 (80)	150 (84)	128 (72)
-----------	----------	----------	----------

ITT=intención de tratamiento; IC= intervalo de confianza; HR= razón de riesgos; NE=no estimable; RC= respuesta completa; RCi= respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial en ganglios; RP = respuesta parcial.

a Según criterios del Taller Internacional de LLC 2008 (IWCLL).

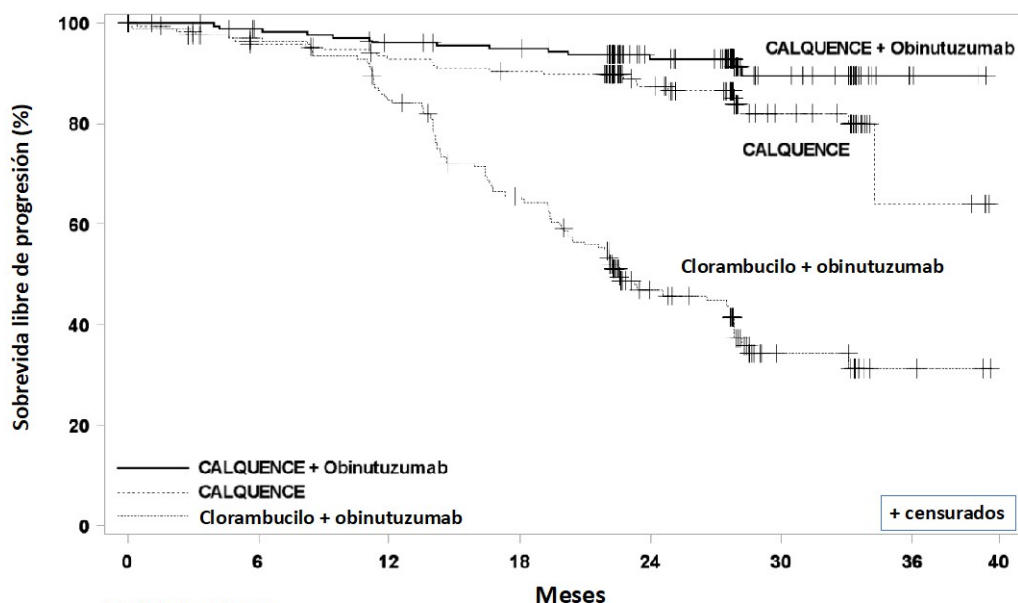
b Estimado Kaplan-Meier.

c Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox. Ambas razones de riesgo se comparan con la rama con obinutuzumab y clorambucilo.

d Basado en una prueba estratificada de rangos logarítmicos, con un nivel alfa de 0.012 derivado de la función de gasto alfa con el método de O'Brien-Fleming.

e Con base en una prueba estratificada de Cochran–Mantel–Haenszel, para la comparación de la rama de obinutuzumab y clorambucilo.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de la SLP evaluada por el CIR en pacientes con LLC en ELEVATE-TN



	0	6	12	18	24	30	36	40
CALQUENCE + obinutuzumab	179	176	170	168	163	160	159	155
CALQUENCE	179	166	161	157	153	150	148	147
Clorambucilo + obinutuzumab	177	162	157	151	136	113	102	86

Con una mediana de seguimiento de 28.3 meses, no se alcanzó la mediana de sobrevida global en ninguna de las ramas, pues menos de 10% de los pacientes sufrieron un evento.

ASCEND

La eficacia de CALQUENCE en pacientes con LLC en recaída o refractario se basó en un estudio multicéntrico, aleatorio y abierto (ASCEND; NCT02970318). El estudio matriculó a 310 pacientes con LLC en recaída o refractario luego de al menos una terapia sistémica anterior. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad transformada, leucemia prolinfocítica, o tratamiento anterior con venetoclax, un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, o con un inhibidor de fosfoinositida-3 cinasa.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una razón de 1:1 ratio para recibir:

CALQUENCE 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable, o

A elección del investigador:

Idelalisib más un producto de rituximab (IR): Idelalisib 150 mg oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable, en combinación con 8 infusiones de un producto de rituximab (375 mg/m² intravenoso el día 1 del ciclo 1, seguido por 500 mg/m² cada 2 semanas por 4 dosis y luego cada 4 semanas por 3 dosis), con una duración de ciclo de 28.

Bendamustine más un producto de rituximab (BR): Bendamustine 70 mg/m² intravenoso (días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días), en combinación con un producto de rituximab (375 mg/m² intravenoso en el día 1 del ciclo 1, luego 500 mg/m² en el día 1 de los ciclos subsiguientes), por hasta 6 ciclos.

La asignación aleatoria fue estratificada por condición de nutación por delección 17p, por estado de desempeño ECOG (0 o 1 versus 2), y por número de terapias anteriores (1 a 3 versus ≥ 4). De 310 pacientes en total, 155 fueron asignados a CALQUENCE monoterapia, 119 a IR, y 36 a BR. La mediana global de edad fue de 67 años (rango: 32 a 90 años), 42% tenían enfermedad estadio Rai III o IV, 28% tenían delección 17p o mutación TP53, 78% de los pacientes tenían un IGVH no mutado, y 27% tenían delección 11q. La rama con CALQUENCE tuvo una mediana de 1 terapia anterior (rango 1-8), y 47% tuvieron al menos 2 terapias anteriores. La rama de elección del investigador tuvo una mediana de 2 terapias anteriores (rango 1-10), y 57% tuvieron al menos 2 terapias anteriores.

En la rama con CALQUENCE, la mediana de duración de tratamiento fue de 15.7 meses, donde 94% de los pacientes fueron tratados por al menos 6 meses y 86% de los pacientes fueron tratados por al menos 1 año. En la rama de elección del investigador, la mediana de duración de

tratamiento fue de 8.4 meses, donde 59% de los pacientes fueron tratados por al menos 6 meses y 37%, por al menos 1 año.

La eficacia se basó en la SLP evaluada por un CIR, con una mediana de seguimiento de 16.1 meses (rango 0.03 a 22.4 meses). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 15. La curva de Kaplan-Meier de la SLP se muestra en la Figura 3. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta global entre las dos ramas de tratamiento.

Tabla 15: Resultados de eficacia por CIR en pacientes con LLC en recaída o refractario – población ITT (ASCEND)

	CALQUENCE Monoterapia N=155	Elección del investigador entre idelalisib + producto de rituximab o bendamustina + producto de rituximab N=155
Sobrevida libre de progresión ^a		
Número de eventos, n (%)	27 (17)	68 (44)
Progresión de la enfermedad, n (%)	19	59
Muerte, n (%)	8	9
Mediana (IC al 95%), meses ^b	NE (NE, NE)	16.5 (14.0, 17.1)
HR (IC al 95%) ^c		0.31 (0.20, 0.49)
Valor p ^d		< 0.0001
Tasa de respuesta objetiva (RC + RCi + RPn + RP) ^{a,e}		
TRO, n (%) ^e	126 (81)	117 (75)
(IC al 95%)	(74, 87)	(68, 82)
RC, n (%)	0	2 (1)
RCi, n (%)	0	0
RPn, n (%)	0	0
RP, n (%)	126 (81)	115 (74)

ITT=intención de tratamiento; IC= intervalo de confianza; HR= razón de riesgos; NE=no estimable; RC= respuesta completa; RCi= respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial en ganglios; RP = respuesta parcial. a Según IWCLL 2008.

b Estimado Kaplan-Meier.

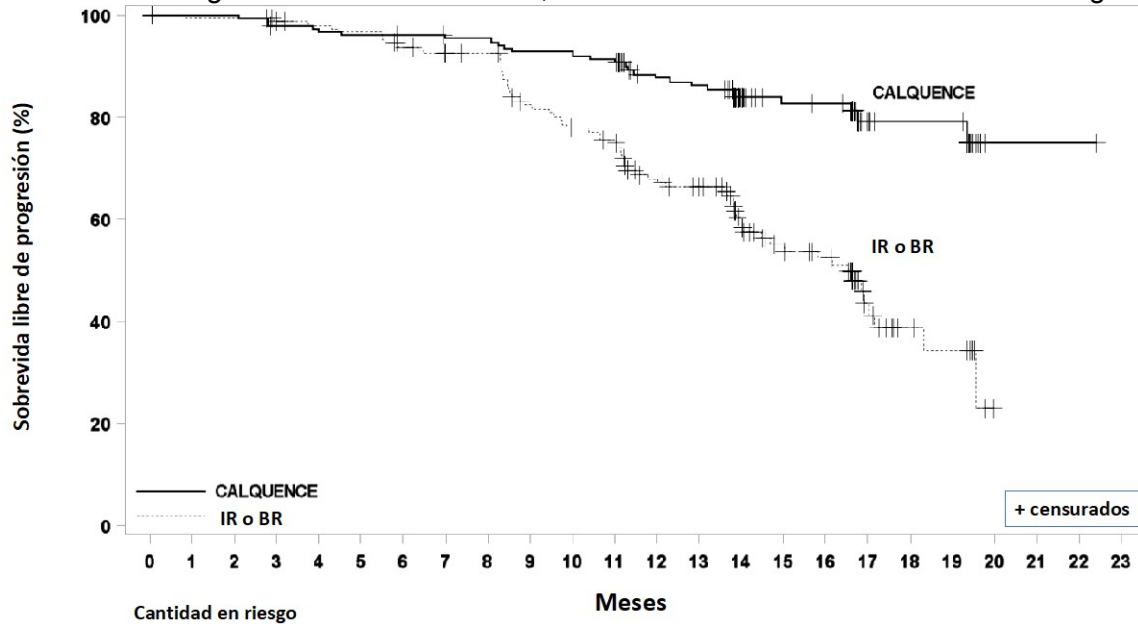
c Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

d Basado en una prueba estratificada de rangos logarítmicos. El nivel preespecificado de tasa de error tipo I (alfa) para este análisis preliminar es de 0.012 derivado de una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de O'Brien-Fleming.

e Mediante un procedimiento de pruebas jerárquicas, la diferencia entre las TRO no fue estadísticamente significativa, con base en una prueba de Cochran-Mantel Haenzel con ajuste por factores de estratificación en la asignación aleatoria.

Figure 3: Curva Kaplan-Meier de SLP evaluada por CIR en pacientes con LLC en ASCEND

Con una mediana de seguimiento de 16.1 meses, no se alcanzó la mediana de sobrevida global en



ninguna de las ramas, pues menos de 11% de los pacientes sufrieron un evento.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Cómo se suministra

Tamaño del empaque	Contenido
Caja con 60 comprimidos recubiertos	Caja con 60 comprimidos recubierto Comprimidos recubiertos de 100 mg, naranja, ovalado, biconvexo, con la inscripción "ACA100" en un lado y liso en el reverso.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2026